

学位授与番号	甲第 1892 号
学位授与年月日	平成 19 年 9 月 28 日
氏 名	岡本 浩之
学位論文題目	Clonotypic analysis of T cell reconstitution after haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in patients with severe combined immunodeficiency (重症複合型免疫不全症患者における造血幹細胞移植後の T 細胞再構築のクローン解析)

論文審査委員	主 査	教 授	中尾 眞二
	副 査	教 授	村松 正道
			向田 直史

内容の要旨及び審査の結果の要旨

造血幹細胞移植後の免疫再構築は重要であるが、移植後早期の T 細胞再構築過程については不明な点が多い。本論文では、4 例の重症複合免疫不全症 (SCID) を対象として、T 細胞抗原受容体 (TCR) 構造の多様性を指標に移植後の T 細胞再構築を評価した。SCID 症例では移植前の化学療法治療がないこと、移植前処置が緩やかなこと、患者が低年齢であることから胸腺機能も良好に保たれていると予測される。また SCID 症例では移植後 T 細胞はキメラズムを形成しにくく、純粋な移植後 T 細胞の再構築を評価できるというメリットもある。そこで移植前、移植後 1 ヶ月、4 ヶ月、9 ヶ月の末梢血についてリンパ球亜群分布解析、TCRV β repertoire 解析および CDR3 サイズ分布解析を行った。また、ドナーと移植後患者の TCRV β CDR3 領域の塩基配列を解析し、比較検討した。得られた結果は以下のように要約される。

1. CD3⁺ T 細胞は移植前には、Omenn 症候群の臨床像を呈した症例で増加していた。これらの症例では CD4⁺、CD8⁺ T 細胞ともほとんどが CD45RO⁺ memory T 細胞であった。移植後は CD4⁺ T 細胞はすべての症例で増加したのに比べ、CD8⁺ T 細胞の回復はやや遅延した。すべての症例で、移植後早期には CD45RO⁺ T 細胞が優位であり、CD45RO⁻ T 細胞は移植後 9 ヶ月後で増加を認めた。
2. TCR V β repertoire 分布と CDR3 サイズ解析では、移植前はいずれの症例においても CD4⁺、CD8⁺ T 細胞とも TCR 構造の多様性は著しく制限されていた。予想に反して、移植後 1 か月で CD4⁺、CD8⁺ T 細胞とも TCR 構造多様性の著明な改善を認めた。経時的な観察では、CD4⁺ T 細胞では TCR 構造多様性は順調に回復を認めた。CD8 陽性 T 細胞では、移植後 4 ヶ月時に一時的に TCR 構造多様性の低下が認められたが、9 ヶ月時には再び回復した。
3. 父から骨髓移植を受けた症例の CDR3 塩基配列解析では、ドナーと移植後患者で多数の共通クローンを認めた。したがって、移植後患者の早期 T 細胞再構築と機能回復には、ドナー由来成熟 T 細胞の一過性の増殖が関与し、重要な役割を果たしていることが示唆された。

以上、本研究は免疫機能の再構築が評価しやすいと考えられる SCID 症例を対象とすることにより、移植後早期の T 細胞再構築動態について TCR 構造解析の手法を駆使して新たな知見を示した。より合併症の少ない造血幹細胞移植の実現に寄与する労作であると評価された。